

序

DOI: 10.12211/2096-8280.2021-103

天然产物：健康与生态的守护神

李春¹, 孙文涛¹, 刘天罡², 邓子新^{2,3}

(¹ 清华大学化学工程系/合成与系统生物学研究中心, 北京 100084; ² 武汉大学药学院, 湖北 武汉 430071; ³ 上海交通大学生命科学技术学院, 上海 200240)

天然产物是大自然馈赠给人类最宝贵的财富之一, 是维持人类繁衍与保障健康的重要守护神。人类在与自然灾害和疾病抗争过程中, 从懵懂的生存欲望、健康的嗜好中发现并总结了具有一定生理功能的天然小分子物质, 它们大多是植物和微生物的次级代谢产物。8000年前人类就已种植罂粟用于观赏和治病, 19世纪初从罂粟中分离出的活性天然产物——吗啡, 成为人类将纯单体天然化合物用作药物的里程碑式标志。在中国, 植物入药保健康已有2000多年的历史。20世纪60年代, 屠呦呦等从中医古籍中获得灵感, 终于发现了具有抗疟活性的青蒿素。天然产物分子结构千变万化, 已经成为药物活性分子开发的重要源泉, 在过去的几十年里, 绝大多数抗癌、抗感染和抗菌药物都源于生物体所产生的天然产物及其衍生物, 如来自微生物的青霉素、红霉素和雷帕霉素, 来自于植物的甘草酸、紫杉醇和人参皂苷等, 这些化合物的发现也为新药创制开辟了新的思路。

然而, 最简单而又最直接获取这些天然产物(尤其是植物天然产物)的方式是: 采收野生或植物栽培为原料的化学工程提取, 这种“扒皮提醇”“挖根提酸”的生态和植被破坏模式显而易见是不可持续的。随着有机合成方法和技术的不断提高, 化学家为众多药物活性天然产物分子开发出了多条全合成工艺路线。然而, 对于很多结构复杂的活性天然产物分子, 由于合成步骤多、工艺路线长、选择性控制难、总收率低等问题, 严重制约了其工业化生产与应用。

近年来, 基因组测序技术的快速发展, 多组学技术、系统生物学方法的联合使用推动了天然产物合成途径解析与关键酶的挖掘, 逐渐突破了代谢产物合成“黑匣子”的魔咒。代谢工程与合成生物学的快速发展和人类对美好生活的追求以及对生态、物种的保护, 推动了工程化微生物异源合成天然产物的新生产模式的发展。基因组学、生物信息学等多学科深入交叉, 使得合成生物学家可以利用同源或异源细胞构建细胞工厂实现天然产物的全合成。最具代表性的例子就是通过酿酒酵母生产抗疟药青蒿素的前体青蒿酸, 再化学合成得到青蒿素, 该工艺稳定并降低了青蒿素的价格, 客观上促进了青蒿素的广泛使用。以此为代表的细胞工厂给天然产物的全合成及其在工业、医药、农业、食品等领域的应用带来了一场影响深远的变革。

人参是我国以及东亚、东南亚地区一种传统的名贵中药材, 用于强身、保健、抗癌和抗衰老已有超过2000年的历史。其中, 人参挥发油类组分有着不可或缺的作用。在本刊中, 中国科学院分子植物科学卓越创新中心周志华团队利用酿酒酵母底盘分别构建了合成人参挥发油重要组分 α -新丁香三环烯和 β -石竹烯的两个倍半萜细胞工厂, 产量分别达到了487.1 mg/L与2949.1 mg/L, 均为目前报道的最高水平, 已经展现出工业化应用潜质。清华大学李春团队通过跨膜结构域改造、细胞脂质合成调控等策略, 实现了对膜定位的II型P450酶催化选择性的调控, 为提高甘草次酸等天然产物合成特异性的研究提供了新的思路和方法。上海交通大学林双君团队总结了苜蓿基异喹啉类生物碱微生物合成过程中瓶颈反应以及合成途

径中相关酶的催化特性对代谢流的影响等,指出了微生物生产苜蓿基异喹啉类生物碱走向工业化应用所面临的挑战,以及酶工程和人工微生物合成途径的设计开发对克服这些挑战的重要性。在农业应用方面,中国农业科学院闫建斌、李伟团队总结了除虫菊酯合成途径解析与生物制造等方面的研究历程。在食品营养与安全方面,中国农业科学院林敏团队总结了乳蛋白组合表达、风味物质添加、致敏原删除和细胞工厂智造等最新发展动态,为人造奶等未来合成食品产业化提供重要的理论与技术参考。细胞工厂中外源途径与内源代谢网络之间的代谢平衡是保证目标产物高效合成的基础,而精准可控的生物元件是实现细胞工厂代谢流精确调控的重要原件,华东理工大学叶邦策团队在解脂耶氏酵母中构建了绿光响应元件的光控表达系统,用于动态调节代谢平衡,构建了对香豆酸及柚皮素的光诱导型合成途径,为光诱导型元件的开发提供了可精准动态调控的传感器工具。

然而随着人类社会的发展,发现新的具有显著成药潜能天然产物的速度已经远远落后于人类疾病谱的变化以及多药耐药出现的速度,使得开发新的天然产物药物成为人类健康的迫切需求。传统的基于活性导向药物发现的方法虽然可以从植物、动物及微生物中分离获得具有生物活性的小分子,但是这些筛选方法不仅耗时耗力,而且无法阐明其合成途径。在本刊中,中国科学院上海有机化学研究所刘文团队综述了近年来基因组挖掘的网络工具、数据库和方法,着重介绍次级代谢产物生物合成基因簇的挖掘手段,为新天然产物的数字化挖掘及其合成途径解析提供了借鉴。中国农业科学院徐玉泉团队系统分析了肉座菌目虫生真菌编码非核糖体多肽合成酶的基因及基因簇,为通过激活沉默基因簇挖掘新产物、利用合成生物学手段改造合成途径提供参考。上海交通大学丁伟团队从 *Photorhabdus australis* DSM 17609 中发现一个新的 Xye 类核糖体肽生物合成基因簇 *pac*。山东大学卞小莹团队成功实现了一个来源于纤维堆囊菌 So0157-2 中的 NRPS-PKS 杂合基因簇的异源表达,分离并鉴定了3个该基因簇对应的表达产物,这些研究为此类产物的异源合成以及挖掘更多活性天然产物奠定了技术基础。暨南大学胡丹、高昊团队总结了炔基合成酶在不同炔类天然产物的研究进展及其从头生物合成中的应用,将为炔类化合物的从头生物合成以及新结构设计提供更多可供选择的酶工具。天津大学马军安团队总结了天然产物化学全合成到生物从头合成的发展史,并进一步介绍了生物与化学交叉融合策略在天然产物全合成中的应用。

天然产物作为健康与生态的守护神,贯穿了人类的生存与发展史,对于天然产物的获取和应用从最初的草药形式,经过组分分离与化学全合成的生产方式,现在正逐步变革为生物合成与化学合成相结合以及生物全合成的获取方式。尽管在天然产物新分子、复杂天然产物等的途径解析与生物从头合成过程中仍面临着诸多挑战,但微生物制造在天然产物的生产中正发挥着越来越显著的作用,通过更加深入的学科交叉,并借助当今蓬勃发展的人工智能技术,实现生物合成的智能化、自动化、高效化将把本领域的发展推向新的高潮。

中图分类号: Q939.9; Q789 **文献标志码:** A



李春:清华大学教授,清华大学合成与系统生物学研究中心副主任,国家杰出青年科学基金获得者,国家重点研发计划项目首席科学家;中国生物工程学会科普工作委员会主任、合成生物学专委会副主任和中国化工学会生物化工专委会副主任。

研究领域主要包括:

- (1)合成生物学与抗逆生物制造;
- (2)生物催化与酶工程;
- (3)细胞工厂设计与应用。



孙文涛：清华大学化工系助理研究员，清华大学“水木学者”计划博士后。2020年获得北京理工大学博士学位。

研究领域主要包括：

- (1)合成生物学与天然产物合成；
- (2)生物催化与酶工程。



刘天罡：武汉大学药学院教授，中组部万人计划科技创新领军人才，国家重点研发计划项目首席科学家。

研究领域主要包括：

- (1)天然产物的微生物高效制造；
- (2)基于底盘细胞和自动化平台的天然产物基因组挖掘；
- (3)微生物与人体的代谢互作。



邓子新：中国科学院院士，第三世界科学院院士，美国微生物科学院院士。现担任微生物代谢国家重点实验室主任，中国微生物学会理事长，中国农业生物技术学会副理事长，国际工业微生物学会主席。

研究领域主要包括：

- (1)放线菌遗传学；
- (2)天然产物生物合成；
- (3)DNA 磷硫酰化修饰。